昆虫学报 Acta Entomologica Sinica，August 2006，49(4)：695 – 699 ISSN 0454-6296

尘螨过敏原的交叉反应性

孙劲旅[1]，陈　军[2]，张宏誉[1]

(1. 中国医学科学院，中国协和医科大学，北京协和医院变态反应科，北京　100730；
2. 中国科学院动物研究所，北京　100080)

摘要：尘螨是最主要的室内过敏原之一，随着社会生活的现代化，人们对室内居住环境的要求越来越高，由于环境因素而引起的一些过敏性疾病越来越受到人们的关注。本文主要综述了近几年来尘螨过敏原与其他多种螨类、软体动物(蜗牛)和甲壳类动物(虾)以及昆虫(蟑螂、衣鱼、摇蚊、石蚕蛾)等过敏原之间的交叉反应性，对临床过敏性疾病的诊断具有参考价值。

关键词：尘螨；过敏反应；过敏原；交叉反应性

中图分类号：Q966　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：0454-6296(2006)04-0695-05

Cross-reactivity of allergens of house dust mites

SUN Jin-Lu[1], CHEN Jun[2], ZHANG Hong-Yu[1] (1. Department of Allergy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China; 2. Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

Abstract: House dust mites are one of the most important sources of indoor allergens. The demand for higher quality of indoor environment strengthens as the modern life style becomes more popular, so people pay more and more attention to the allergic diseases caused by environmental factors. This paper reviewed allergenic cross-reactivity between house dust mites and other mites, mollusks (snail), crustaceans (shrimp) and insects (cockroach, silverfish, non-biting midges, caddisflies, silverfish, non-biting midges, caddisflies, *etc*.). The review will be helpful for clinical diagnosis of allergy.

Key words: House dust mites; allergy; allergen; cross-reactivity

尘螨(house dust mites)是一类主要存在于室内尘土中的螨类，人们肉眼很难看见，由于它们普遍存在于人类居住环境的尘土中，可引起人体许多过敏反应如过敏性哮喘、过敏性鼻炎、过敏性皮肤疾患等，因此，得到人们日益重视(Arlian，2000；Arlian and Platts-Mills，2001)。

根据 Krantz (1978) 的蜱螨分类系统，尘螨属于蜱螨亚纲(Acari)真螨目(Acariformes)粉螨亚目(Acaridida)麦食螨科(Pyroglyphidae)，已记录 34 种，其中与人类过敏性疾病有关的主要种类有粉尘螨 *Dermatophagoides farinae* (缩写为 Der f)，户尘螨 *Dermatophagoides pteronyssinus* (缩写为 Der p)和埋内宇尘螨 *Euroglyphus maynei* (缩写为 Eur m)等。在全世界范围内，居室内最优势的螨类是粉尘螨和户尘螨，一般在从温带到热带的任何一份尘土样本中都能同时发现这两种螨。尘螨过敏是最常见的过敏性疾病之一，尘螨过敏原又是最常见的室内过敏原。因此，尘螨过敏原交叉反应性研究对于尘螨过敏和其他过敏性疾病的诊断、鉴别诊断和治疗意义重大。下面主要综述尘螨过敏原的交叉反应性(allergenic cross-reactivity)。在本综述中，除非特别说明，尘螨一般专指粉尘螨和户尘螨。

1　关于过敏原交叉反应性的判断标准

当两种过敏原分子在蛋白质结构上高度同源时，它们之间可能有相同的抗原决定族，对其中一种过敏原过敏的患者就可能对另外一种过敏原过敏，

基金项目："863"计划创新药物基金资助

作者简介：孙劲旅，男，1965 年生，湖北人，临床医学博士，副教授，从事过敏性疾病的临床和基础研究，E-mail：sunjl5@yahoo.com

收稿日期 Received：2005-11-29；接受日期 Accepted：2006-04-18

这就是过敏原的交叉反应性。研究过敏原交叉反应性最经典的方法是放射过敏原吸附抑制试验(RAST inhibition)(Aalberse *et al*., 2001; Fernandez-Caldas and Iraola Calvo, 2005)。从理论上讲,在一个大的阳性血清池中(例数至少为 20 个患者阳性血清混合而成),若 IgE 抗体结合大于 50%应该划为高度交叉反应,若小于 1%则应该认为无交叉反应性(Wahl and Weber, 1992; Aalberse *et al*., 2001)。实际中,若用抑制曲线,其标准是产生 50%抑制率时过敏原的量小于原过敏原 50%抑制的 5 倍时,可划为高度交叉反应。若大于 25 倍,则应该认为是低交叉反应性。居于中间的则可划为中度交叉反应。值得注意的是,到目前为止没有一个绝对的标准,这个标准中,数值也是相对的。

2 过敏原交叉反应性的结构基础

过敏原的交叉反应性常常发生,但是,并不是所有的过敏原都有交叉反应性存在。两个蛋白质之间结构高度同源,则产生交叉反应性的可能性就大。总体上,交叉反应反映了生物之间系统发生上的关系。系统发生上的关系导致蛋白质一级结构的高度同源性。一级结构的同源性又导致三维结构的同源性。因此,就建立了交叉反应的结构基础。若一级结构的同源性低于 35%,则不可能产生高度交叉反应性。目前,通过免疫印迹技术发现存在两种类型的交叉反应:一种是由于蛋白质的原因,另外一种是由于在糖蛋白上面的多聚糖。人们称后一种类型为交叉反应性糖类决定簇(cross-reacting carbohydrate determinant, CCD)。交叉反应性糖类决定簇是一类结构,而不是某一个特定的结构。最近,人们还对 CCD 的化学和三维结构进行了大量研究,这些结构信息提示它们是 N-型糖原(Wahl and Weber, 1992; Aalberse *et al*., 2001)。

在这里,要注意正确理解交叉反应与共同过敏(cosensitization)或叫多种过敏(multisensitivity)的区别。共同过敏是同时存在的致敏,但也不排除是交叉反应过敏原存在的结果,即由交叉反应产生共同过敏(Aalberse *et al*., 2001; Sidenius *et al*., 2001)。而交叉反应必须要有体外实验的证据,如交叉免疫电泳、蛋白印迹及蛋白质片段序列测定证明确实有共同的过敏原组分或序列。值得注意的是,交叉反应的物种有结构相似的过敏原,但是,它们同时还拥有自己独特的过敏原。

3 尘螨与其他无脊椎动物过敏原的交叉反应性

3.1 来自螨类的过敏原

3.1.1 麦食螨科的螨(pyroglyphid mites):大多数尘螨过敏的病人是对粉尘螨和户尘螨共同过敏。在 IgE 免疫印迹方面,仅仅对尘螨过敏的病人与同时对其他普通吸入组过敏的病人相比,IgE 免疫印迹的异质性要少。共同过敏是同时存在的致敏,但也不排除是几种交叉反应过敏原存在的结果。因此,过敏原的交叉反应性在粉尘螨和户尘螨共同过敏中发挥重要作用。Der f 1(粉尘螨的第一组过敏原组分,以下表示方法相同)和 Der p 1 均能诱导交叉反应和种属特异性抗体。针对 Der f 2 和 Der p 2 的 IgE 抗体几乎完全交叉反应。Der 10 为尘螨原肌球蛋白,Der f 10 和 Der p 10 有 98%的同源性,它们存在交叉反应是肯定的。尘螨培养后培养基制备的浸液所含有的原肌球蛋白比螨体浸液(whole-body extracts)中原肌球蛋白含量少 1 000 倍。因此,有关交叉反应的研究(如原肌球蛋白等等)应该考虑制备浸液螨的来源,如果制备浸液的螨来源不同,则交叉反应的结果也会不同(Sidenius *et al*., 2001; Thomas *et al*., 2004)。

尘螨属中,*D. siboney* 存在于热带及亚热带;尽管人们推测对尘螨过敏的瑞典人未暴露在 *D. siboney* 环境中,但是,这些患者对 *D. siboney* 点刺试验均为阳性。因此,对于 *D. siboney* 的共同过敏似乎是不可能的,这一反应的原因主要可能是交叉反应。在瑞典,*D. siboney* 与其他 3 种尘螨(粉尘螨、户尘螨、小角尘螨 *D. microceras*)有强烈的交叉反应性,交叉反应的蛋白分子量分别为 65 kD,62 kD,37 kD 和 30 kD。虽然埋内宇尘螨比粉尘螨和户尘螨少见,但也是一种相对常见的麦食螨科的尘螨,它的发生具有地域特点。尘螨和埋内宇尘螨有显著的 IgE 交叉反应性,250 个对埋内宇尘螨点刺阳性而可疑过敏的病人对尘螨的点刺试验均为阳性。在这两个研究中,尘螨浸液对埋内宇尘螨系统的抑制作用比埋内宇尘螨对尘螨系统的抑制作用要大。交叉免疫电泳表明埋内宇尘螨有 4 ~ 6 种过敏原与尘螨是共同的。埋内宇尘螨的第一组过敏原组分 Eur m 1 与 Der p 1 有 85%的序列是同源的。Der p 4 与 Eur m 4 有 90%的氨基酸序列一致(Sidenius *et al*., 2001; Thomas *et al*., 2004)。

3.1.2 仓储螨:仓储螨以环境中腐烂的生物为食,

因为它们主要出现在仓储的食物处而得名。典型的仓储螨检测系列包括粗脚粉螨 *Acarus siro*、腐食酪螨 *Tyrophagus putrescentiae*、害嗜鳞螨 *Lepidoglyphus destructor* 和家食甜螨 *Glycyphagus domesticus*。绝大多数研究发现仓储螨和尘螨过敏呈正相关性。对尘螨过敏的病人，有 60% ~ 88% 对仓储螨过敏。绝大多数报道证实尘螨浸液抑制仓储螨与其特异性 IgE 的结合（如粗脚粉螨、腐食酪螨、害嗜鳞螨），反之亦然。尘螨与粗脚粉螨和腐食酪螨的交叉反应性比尘螨与害嗜鳞螨的交叉反应性要强，尘螨对粗脚粉螨和腐食酪螨的抑制性比粗脚粉螨和腐食酪螨对尘螨的抑制性要强。交叉免疫电泳表明：尘螨和腐食酪螨有 2 个相似的过敏原，尘螨和粗脚粉螨只有 1 个相似的过敏原。尘螨和粗脚粉螨/腐食酪螨之间交叉反应的蛋白分子量为 25 kD。一个分子量为 16 ~ 18 kD 的组分，可能为尘螨的第二组过敏原组分，与尘螨和腐食酪螨的交叉反应有关。在抑制试验中，户尘螨和害嗜鳞螨可同等程度抑制 Der 1；而 Der 2 与害嗜鳞螨交叉反应成分要少。Der 2 与 Lep d 2 氨基酸序列的同源性是 43%。Der p 2 和 Tyr p 2 之间同源性为 41%，Der f 2 与 Tyr p 2 之间同源性为 43%。害嗜鳞螨中一种 39 kD 的过敏原与户尘螨特异性抗体也有交叉反应性。椭圆嗜粉螨 *Aleuroglyphus ovatus* 是一种与粗脚粉螨相似的仓储螨，人们对它的过敏与尘螨过敏之间存在正相关。在椭圆嗜粉螨、弧形嗜草螨 *Chortoglyphus arcuatus*、棕脊足螨 *Goiheria fusca* 与尘螨之间，也存在轻度至中度交叉反应性。然而，尘螨浸液不能抑制家食甜螨（Sidenius *et al*.，2001；Thomas *et al*.，2004）。

3.1.3 热带无爪螨 *Blomia tropicalis*：存在于热带和亚热带地区的尘土中。在瑞典，尘螨过敏的病人可能未暴露于这些热带螨的环境中，然而，仍然有 86% 的患者对热带无爪螨点刺试验阳性，与上述 *D. siboney* 点刺试验平行。在另外一组未暴露于热带无爪螨的报道中，仅有少数尘螨过敏的患者对 Blo t 5 有反应。在新加坡和哥伦比亚，热带无爪螨浸液可轻度至中度抑制尘螨与其特异性 IgE 的结合，反之亦然。通过交叉免疫电泳则发现：户尘螨与热带无爪螨有 2 至 4 种相似的过敏原。通过点印迹抑制（dot-blot inhibition）发现：Der p 1，Der p 2 与热带无爪螨的过敏原交叉反应性不高，FAST 抑制实验、交叉免疫电泳/交叉酶免疫电泳（CIE/CEIE）表明，这两种螨之间的交叉反应性为轻度至中度。重组的 Blo t 5 与重组的 Der p 5 仅有中度的免疫交叉反应性。Der p 5 与 Blo t 5 之间的序列同源性为 43%（Sidenius *et al*.，2001；Fernandez-Caldas and Iraola Calvo，2005）。Der p 10 与 Blo t 10 之间的序列同源性为 95%（Yi *et al*.，2002）。因此，在热带和亚热带地区，在进行螨的检查时，应该注意检查热带无爪螨。

3.1.4 疥螨：许多研究发现尘螨过敏与人疥螨 *Sarcoptes scabiei* 过敏呈正相关。第一次患疥疮的病人对尘螨过敏的患病率比配对的对照组高；既往无疥疮病史的尘螨过敏患者对疥螨点刺阳性的比例比对照组高。在疥疮病人患病期间，不管有无过敏情况，均为尘螨 IgE 阳性；疥疮治愈 1 年后，无过敏的患者血清尘螨 IgE 转为阴性，而绝大多数过敏患者血清尘螨 IgE 仍持续阳性。疥疮病人血清 IgE 既可与种属特异性的疥螨过敏原结合，也可与尘螨交叉反应的疥螨过敏原结合。3 至 7 种抗原中（其中有 1 至 5 种被认为是过敏原）有 3 种过敏原与兔抗尘螨/疥螨浸液发生免疫沉淀。这其中起作用的尘螨过敏原还不清楚。到目前为止，尘螨和疥螨交叉反应过敏原是以狗为实验模型的资料。这种交叉反应在疥疮的易感性和疥疮的临床表现中可能发挥重要作用。尘螨过敏的病人患疥疮后有严重的皮肤反应。在另外一个研究中发现：在接受尘螨脱敏治疗的兔有 71% 可产生对疥疮的抵抗性。在尘螨过敏的病人患疥疮之前几个月，依据交叉反应可提供可能患疥疮的证据（Sidenius *et al*.，2001）。

3.1.5 叶螨：叶螨是植物的一类害螨，属于辐螨亚目 Actinedida，尘螨与叶螨中的二斑叶螨 *Tetranychus urticae* 和柑桔全爪螨 *Panonychus citri* 过敏呈正相关，也有交叉反应（Sidenius *et al*.，2001）。

3.2 来自昆虫的吸入过敏原

3.2.1 蟑螂：蟑螂和尘螨过敏呈正相关。在蟑螂高负荷地区，对蟑螂过敏的病人比低负荷地区要多。蟑螂过敏和尘螨过敏的正相关的部分原因是环境中往往同时存在蟑螂和尘螨过敏原，所以，对尘螨过敏不能完全解释对蟑螂的过敏。在大多数血清中，都存在尘螨和蟑螂的交叉抑制反应。并且，在这样的交叉抑制反应中，尘螨发挥的交叉抑制作用比蟑螂发挥的交叉抑制作用要强。蟑螂与尘螨过敏原交叉反应的主要结构基础是原肌球蛋白（Jeong *et al*.，2004）。蟑螂和尘螨交叉反应的临床重要性现在还不清楚。激发试验可能是探索这一问题的一种手段。但是，这个手段有一定的危险性。在评价尘螨和蟑螂的交叉反应性时，组胺释放试验常常可替代

激发试验(Sidenius *et al*., 2001;Fernandez-Caldas and Iraola Calvo, 2005)。

3.2.2 衣鱼(silverfish)和摇蚊(chironomids):有人报道尘螨与西洋衣鱼 *Lepisma saccharina* 和双翅目摇蚊的过敏呈正相关性。在这种交叉反应的抑制试验中,在绝大多数衣鱼和摇蚊过敏患者的血清中,尘螨浸液可发挥强烈的抑制作用。而衣鱼和摇蚊浸液仅能发挥部分抑制作用。在这种交叉抑制反应中,谷胱甘肽转移酶(GST)和原肌球蛋白分别发挥了主要作用和次要作用。用摇蚊浸液刺激尘螨诱导的 T 细胞克隆时,8%的克隆能明显增殖。Nagano 等(1992)以及 Sidenius 等(2001)认为,这种交叉反应的表位表达在尘螨 45~53 kD 的蛋白质分子上。

3.2.3 石蚕蛾(caddis fly):与蟑螂一样,尘螨与石蚕蛾也有交叉反应。石蚕蛾在苏丹、日本、美国是一种常见的昆虫吸入性过敏原,它可导致过敏性鼻炎、过敏性哮喘、过敏性结膜炎(Sidenius *et al*., 2001)。

3.3 来自无脊椎动物的食物过敏原

3.3.1 甲壳动物(crustaceans):关于虾和尘螨共同过敏有许多病例报道。其中的一个研究报道了 48 例对软体动物和甲壳动物(各种各样软体和甲壳动物,主要是蜗牛和虾)过敏的情况,这些病例中,82%的患者对尘螨也过敏。有时螨浸液主要抑制虾与其特异性 IgE 的结合,有时也相反,这表明有不同的致敏物质。通常,原肌球蛋白与虾和尘螨的交叉反应有关,也许它是唯一的与交叉反应有关的过敏原。因为虾过敏原浸液如果去除了原肌球蛋白,则抑制尘螨与尘螨特异性 IgE 结合的能力下降 100 倍。在对虾过敏的病人中,82%对原肌球蛋白有反应,此原肌球蛋白是唯一主要的过敏原。在褐对虾 *Penaeus aztecus* 和刀额新对虾 *Metapenaeus ensis* 两种虾中,原肌球蛋白过敏原分别为 Pen a 1 和 Met e 1 并得到鉴定,它们之间有显著同源性。斑纹蟳 *Charybdis feriatus*(一种蟹)的主要过敏原 Cha f 1、尖刺状龙虾如中国龙虾 *Panulirus stimpsoni* 的过敏原 Pan s 1、美洲螯龙虾 *Homarus americanus* 的过敏原 Hom a 1 均与 Met e 1 有显著的同源性。与脊椎动物原肌球蛋白相比,Pen a 1 与尘螨原肌球蛋白有更多的序列同源性。对正在接受免疫治疗的 17 例尘螨过敏患者纵向研究表明:3 人有对虾的 IgE,其中针对原肌球蛋白 IgE 的 2 人进食虾后有口腔过敏症状。有 1 个病人,在免疫治疗期间口腔症状加重。因此,尘螨与虾之间临床相关的交叉反应是存在的,原肌球蛋白是起积极作用的过敏原(Sidenius *et al*., 2001;Fernandez-Caldas and Iraola Calvo, 2005)。

3.3.2 软体动物:抑制试验表明对蜗牛的 IgE 反应一般都能被尘螨浸液抑制,而蜗牛的浸液不能显著抑制尘螨与尘螨特异性 IgE 的结合。这些结果证明了交叉反应的存在,并且还表明:尘螨常常是致敏物质,对蜗牛的过敏常常是交叉反应所引起的(Sidenius *et al*., 2001)。

尘螨过敏原和其他无脊椎动物的过敏原的交叉反应可导致或加重食物过敏(如蜗牛、虾等)。例如,我们常常发现尘螨过敏的病人从前未进食蜗牛而进食蜗牛后有过敏反应,并可产生严重症状如哮喘、过敏性休克、全身性荨麻疹和/或颜面部水肿。最常见的情况是,一个病人在尘螨-蜗牛的交叉反应中所涉及的过敏原不止一种。有研究表明,原肌球蛋白只在少数病人中发挥作用,与此同时,还有其他过敏原参与,这类病人不仅对尘螨-蜗牛过敏,同时还对虾过敏。在尘螨-蜗牛交叉反应中值得注意的蜗牛过敏原是耐热的分子,它们并不存在于蜗牛的某一特定器官。与尘螨-蜗牛交叉反应有关的尘螨过敏原可能包括 Der p 4, Der p 5 和血蓝蛋白(hemocyanin)。此外,正在接受尘螨免疫治疗的病人中,还常常发生食物诱导的交叉过敏反应,如进食蜗牛后在以前接受免疫注射的部位常常出现荨麻疹、水肿和瘙痒。在这些病人中,对蜗牛的 IgE 似乎增加了,而对尘螨的 IgE 仍然无变化。发生这种情况是因为过敏原以更高的浓度,通过'非自然'途径进入体内。这样可产生对抗原发生反应的 IgE 增加,而在自然情况下,这些抗原不是过敏原。这一点需要临床医生特别注意。在随机抽样的人群中,尘螨过敏的儿童 31%出现蜗牛点刺试验阳性。这些儿童中有 50%在进行食物嘴唇激发试验时呈阳性反应,这些儿童全都否认以前曾进食过蜗牛。在尘螨过敏病人免疫治疗开始时,76%的病人对蜗牛过敏。如果这些数字代表总的趋势,在以蜗牛为食物成分之一的国家,尘螨-蜗牛过敏可能是一个很重要的问题。相关器官的激发试验可以评价这些交叉反应性所致的共同过敏。需要注意的是食物过敏激发试验要采用正确的方法,如双盲、安慰剂对照食物试验。如果患者有进食该食物后严重的过敏反应,出于安全角度则不宜进行食物试验(Sidenius *et al*., 2001;Fernandez-Caldas and Iraola Calvo, 2005)。

3.4 与血吸虫的交叉反应性

尘螨与血吸虫也有交叉反应性。与其交叉反应性相关的蛋白是副肌球蛋白和谷胱甘肽转移酶。

4　结语

对于尘螨过敏原和可疑交叉反应过敏原，用于检测的动物来源和浸液的生产方法不相同，人群暴露情况也各不相同，因此，不同研究团体报道体内和体外试验结果不完全一致也是可以理解的。但是，蜗牛、甲壳动物（如虾）、蟑螂、衣鱼和摇蚊和其他螨过敏原与尘螨过敏原之间交叉反应已有免疫化学的研究证据。在交叉反应的抑制试验中，尘螨浸液是强烈的抑制因子，表明在致敏的过敏原中尘螨是主要的来源。

参 考 文 献（References）

Aalberse RC，Akkerdaas JH，Ree RC，2001. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergen. *Allergy*，56：478－490.

Arlian LG，2000. Mites are ubiquitous：are mite allergens，too？*Ann. Allergy Asthma Immunol.*，85(3)：161－163.

Arlian LG，Platts-Mills TA，2001. The biology of dust mites and the remediation of mite allergens in allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*，107(3 Suppl.)：406－413.

Arruda LK，Santos AB，2005. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*，5(5)：399－402.

Fernandez-Caldas E，Iraola Calvo V，2005. Mite allergens. *Curr. Allergy Asthma Rep.*，5(5)：402－410.

Jeong KY，Hwang H，Lee J，2004. Allergenic characterization of tropomyosin allergenic characterization of tropomyosin from the dusky brown cockroach，*Periplaneta fuliginosa*. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*，11(4)：680－685.

Krantz GW，1978. A Manual of Acarology. 2nd ed. Oregon State University Book Stores，Inc. Corvallis. 509 pp.

Nagano T，Ohta N，Okano M，Ono T，Masuda Y，1992. Analysis of antigenic determinants shared by two different allergens recognized by human T cells：house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) and chironomid midge (*Chironomus yoshimatsui*). *Allergy*，47(5)：554－559.

Sidenius KE，Hallas TE，Poulsen LK，2001. Allergen cross-reactivity between house-dust mites and other invertebrates. *Allergy*，56：723－733.

Thomas WR，Smith WA，Hales BJ，2004. The allergenic specificities of the house dust mite. *Chang Gung Med. J.*，27(8)：563－569.

Wahl R，Weber BF，1992. Investigation of house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergen extracts prepared from purified mite bodies and whole mite culture. *Int. Arch. Allergy Immunol.*，98(1)：6－12.

Yi FC，Cheong N，Shek PC，2002. Identification of shared and unique immunoglobulin E epitopes of the highly conserved tropomyosins in *Blomia tropicalis* and *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Clin. Exp. Allergy*，32(8)：1 203－1 210.

（责任编辑：黄玲巧）